

SPECIMEN SYNTHESIS DEVICE

Publication number: JP11156184 (A)

Publication date: 1999-06-15

Inventor(s): SHIMA KAZUMI

Applicant(s): TOYO ENGINEERING CORP

Classification:

- **international:** **B01J4/00; B01J19/00; B01J4/00; B01J19/00;** (IPC1-7): B01J19/00; B01J4/00; B01J19/00

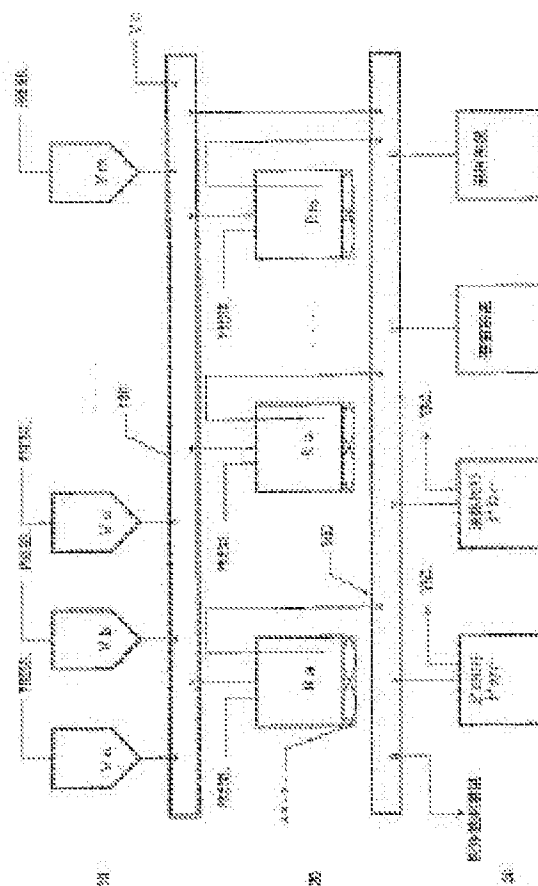
- **European:**

Application number: JP19970326390 19971127

Priority number(s): JP19970326390 19971127

Abstract of JP 11156184 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To enhance workability of specimen synthesis by enabling switch-over connection between a group of reagent containers and a group of reaction devices via a connection device having couplings provided an intersections of lines of units comprising a plurality of lines parallel to an X axis and units comprising a plurality of lines parallel to a Y axis. **SOLUTION:** A group 10 of reagent supply device storing a raw material reagent, an auxiliary raw material, a catalyst containing an acid and base, a solvent, a cleaning solvent and the like for synthesizing an object compound and a group 20 of reaction device provided with an agitator, a temperature controller and the like are provided. A group of processing devices 30 such as analyzer and refining device for refining product are provided.; A connection device 100 is used to make connections between the groups of the devices 10, 20 and between the groups of the devices 20, 30 possible. The connection device 100 is constituted by installing couplings at intersections of lines of a unit comprising a plurality of lines parallel to a Y axis to be connected with each of supply device Va, Vb... of the group 10 and a unit comprising a plurality of lines parallel to an X axis to be connected to each devices Ra, Rb... of the group 20.



【特許請求の範囲】

【請求項1】 試薬供給装置群と、反応装置群との間を、一端が固定され、その固定端でいずれかの装置群に属する装置の一つと接続し、他端に接続継ぎ手を有するチューブ群からなり、該接続継ぎ手をX軸に平行に移動させる駆動装置と、位置決め装置を有するユニットAと、一端が固定され、その固定端で他の装置群に属する装置の一つと接続し、他端に接続継ぎ手を有するチューブ群からなり、該接続継ぎ手をY軸に平行に移動させる駆動装置と、位置決め装置を有するユニットBとが相対して配置され、ユニットAに所属する任意の接続継ぎ手と、ユニットBに所属する任意の接続継ぎ手とを相対向する位置に移動させて相対する該継ぎ手同士を接続させ、あるいはその接続を解除する装置からなる接続装置をもって結合したことを特徴とする試料合成装置。

【請求項2】 試薬供給装置群と、反応装置群と、処理装置群とからなる試料合成装置であって上記試薬供給装置群と反応装置群および反応装置群と処理装置群の間を、それぞれ請求項1記載の接続装置をもって結合したことを特徴とする試料合成装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は、多種多様な化合物の自動合成装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬学研究においては、特定の骨格構造を有し、周辺の基を変更した多種多様な化合物を合成し、化学構造と生物学的活性との間の関係を調べる必要がある。

【0003】 従来の合成作業は、(1) 必要な試料を定量して反応容器へ供給する試料供給作業、(2) 反応を進行させるため攪拌、温度制御等の反応制御作業、(3) 反応終了後反応物を取り出し、反応の状態を追跡、精製、分析する処理作業、(4) 反応容器などを洗浄する作業に分かれる。

【0004】 これらの作業の大半が研究者の手作業でなされており、しかも類似の多種多様な化合物を合成して、それら化合物の生物学的活性を試験しなければならない。そのため、薬学的な基礎研究において必須であるこの種の合成作業を多大な時間と人手をかけずに実施する手段が要望されていた。

【0005】 また、合成作業そのものに危険性があり、さらには未知物質による汚染の問題があり、従業者の安全をはかる必要がある。

【0006】 このため、試料供給作業を取り上げてみても、図4に示すように、反応に必要なとされる原料、副原料、触媒、溶媒等の試料類を充填した複数の試料容器と、複数の反応容器とをそれぞれチューブで連結し、このチューブに数設された弁、定量器、センサーを介して

1つの試料容器から一つの反応容器に所定の試料を所定の量だけ移送させる方法が提案されている。この方法では試料容器の数と反応容器の数の積の数だけの試料の移送ルートが必要となる。この改良方法として一つの試料容器から一つのチューブでもって各反応器へ分岐させ弁の切り替え操作により各反応容器に移送させる方法がある。この方法でも必要とされる弁の数は試料容器の数と反応容器の数の積の数となり、自動制御する対象としての弁の数は上記方法と変わらない。

【0007】 合成作業は、上記試料供給作業に引き続き、処理作業、洗浄作業と続く。

【0008】 処理作業についても、試料供給作業に必要としたチューブ及び弁の配列が反応器と分析工程、精製工程との間に反応中、あるいは反応終了後の試料を移送するため必要となる。

【0009】 洗浄液を一つの試料とみなし各反応容器に移送する洗浄作業についても弁の数が多くなりすぎる上記課題は変わらない。

【0010】 このように、かかる合成作業には極めて多数のチューブとそれに付属する弁の自動制御が要求されることとなる。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】 以上述べたように、従来の弁の切り替え操作による各作業間での試料の移送は、チューブと弁が錯綜した状態となり、更に多数の弁の切り替え作業を目的に応じて動作させるための制御システムも複雑とならざるを得ない。

【0012】 本発明は、各作業間での試料の移送が、簡易な制御システムによって容易に実施することができる試料合成装置の提供にある。

【0013】

【課題を解決するための手段】 本発明の上記課題は、

(1) 試薬供給装置群と、反応装置群との間を、一端が固定され、その固定端でいずれかの装置群に属する装置の一つと接続し、他端に接続継ぎ手を有するチューブ群からなり、該接続継ぎ手をX軸に平行に移動させる駆動装置と、位置決め装置を有するユニットAと、一端が固定され、その固定端で他の装置群に属する装置の一つと接続し、他端に接続継ぎ手を有するチューブ群からなり、該接続継ぎ手をY軸に平行に移動させる駆動装置と、位置決め装置を有するユニットBとが相対して配置され、ユニットAに所属する任意の接続継ぎ手と、ユニットBに所属する任意の接続継ぎ手とを相対向する位置に移動させ、相対する該継ぎ手同士を接続させ、あるいはその接続を解除する装置からなる接続装置で結合した試料合成装置、および(2) 試薬供給装置群と、反応装置群と、処理装置群とからなる試料合成装置であって上記試薬供給装置群と反応装置群および反応装置群と処理装置群の間を、それぞれ上記(1)記載の接続装置で結合した試料合成装置により解決される。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、図面に示す本発明の実施形態について詳細に説明する。本発明に関わる試料合成装置は、図1に示すように、合成反応を実行するために必要とされる試薬供給装置群10、反応装置群20、必要に応じて追加される処理装置群30からなり、試薬供給装置群10と反応装置群20との間、および反応装置群20と処理装置群30との間をそれぞれつなぐ接続装置100からなる。

【0015】試薬供給装置群10は、一般的には試薬を貯蔵した容器であり、目的とする化合物を合成するための原料試薬、副原料、酸・塩基を含む触媒、溶媒等、反応装置の中で合成反応に必要とされる試薬類および反応終了後に反応装置を洗浄・乾燥するための洗浄溶剤を貯蔵した試薬容器群であり、試薬供給装置は試薬を排出するため各試薬容器には窒素ガスにて加圧できるようにしてある。

【0016】供給される試薬類は液状であり、通常の条件である固体あるいは気体であるものは適当な溶剤にとかし溶液として供給することができる。また必要に応じて、洗浄用の水、有機溶媒、あるいは乾燥用の空気あるいは窒素を供給することも可能である。

【0017】反応装置群20は試薬供給装置群10から供給された試薬類を反応させ目的の化合物を合成するために必要とする攪拌装置、温度制御装置等を装備した1ないし複数の反応装置である。

【0018】一般的にはフラスコであり、反応条件に応じて還流装置、温度制御装置、反応物を排出する手段が設けられる。加圧が必要な場合は必要な耐圧性能を有するオートクレーブが使用できる。また処理装置に反応生成物を移送するため窒素による加圧装置あるいは減圧装置に繋がっている。全ての原料試薬が反応装置に送られたあと反応装置とチューブ間を遮断するため反応装置入り口側に遮断弁を設けるのが好ましい。

【0019】処理装置群30は、反応装置から一部採取された試料に基づき反応の進行状態を監視し、得られた化合物の同定、生成量等の分析を行う分析装置および生成物の精製装置である。

【0020】処理装置は合成される化合物の化学的、物理的物性に応じてガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、マスマスペクトログラフィー等の分離分析装置および蒸留装置、晶析装置などの精製装置から適宜選択して使用することができる。

【0021】本発明に用いられる接続装置100につき、以下に説明する。

【0022】接続装置100はいずれの装置群間を接続するものであってもその構成要素に差はないので試薬供給装置群10と反応装置群20の間を接続する接続装置を例にとって説明する。

【0023】接続装置100の概念図は図2に示す通り

であり、試薬供給装置群10の各供給装置Va, Vb, . . . Vnにそれぞれ接続するY軸に平行な複数のラインYa, Yb, . . . YnからなるユニットAと反応装置群の各装置Ra, Rb, . . . Rmにそれぞれ接続するX軸に平行な複数のラインXa, Xb, . . . XmからなるユニットBからなり、ラインXjとラインYiとの交点でそれぞれのラインに属する接続継ぎ手が相互に接続することで供給装置Viと反応装置Rjとが接続する。

【0024】ユニットAは、図3に示す移動体セル2をn列（図3では5ヶ）並置して構成され、各移動体セル2にY軸方向にのみ移動可能な移動体3を設けている。ユニットBは、移動体セルをm列（図3では4ヶ）並置して構成され、各移動体セル2にX軸方向にのみ移動可能な移動体3を同様に設けている。X軸、Y軸は必ずしも直交座標である必要はないが、切り替え対象が多くなる場合は、装置の設計製作上直交座標であることが好ましい。両ユニットを一定間隔で相対向させて全体の接続装置とする。試薬供給装置群はユニットAに接続し、反応装置群はユニットBに接続する。

【0025】試薬供給装置群の一つであるViから反応容器群の一つであるRjに試薬iを移液する場合、移動体セルYiに属する移動体Tiと移動体セルXjに属する移動体Tjとが相対する位置に移動する。その位置で移動体に設けた接続継ぎ手同士が接続することにより、即ちTiに属する接続継ぎ手Jiと移動体Tjに属する接続継ぎ手Jjが相互に接続されることによって移動体セルYiに繋がる試薬供給装置群Viと移動体セルXjに繋がる反応装置Rj間の接続がなされる。

【0026】接続継ぎ手間の接続は移動体に内蔵する継ぎ手自動接続装置で行ってもよいし、あるいは両ユニットそのものを接近させることで接続してもよい。

【0027】両ユニットは縦に平行に垂直に設けられてもよいし、横に平行になるように水平に設けられてもよい。例えば、試薬側の移動体がX方向に動き、反応器側の移動体がY方向に動くように配列すればよい。両ユニットを縦に平行に垂直に配置する方が、少量の液体を移送するため实际的である。

【0028】各移動体には接続継ぎ手が設けられ、該接続継ぎ手には、チューブの一端が接続され、チューブの他端は移動体セル端部で固定されている。チューブは移動体セルの内部で略U字状に曲げられている。チューブの他端は試薬供給装置あるいは反応装置にまで接続している。

【0029】以下移動体3と移動体セル2につき説明する。各移動体セル2には移動体3を移動体セル2に沿って駆動するための駆動装置5、位置検出機構が設けられている。駆動装置5として例えばモーターが設けられ、そのモーターの先端にはネジ軸6が設けられている。モーターと位置検出機構及びフィードバック機構により移

動体3は正確に位置決めさせることができる。現在の自動化技術の中でよく知られた技術である。

【0030】接続継ぎ手について説明すると、何れか一方のユニットに属する各移動体には継ぎ手自動接続装置が内蔵される。接続継ぎ手は互いに適合するように形成されたオス、メスのジョイントが使用可能である。取り扱う薬品の量が少量のため、また、洗浄を容易にするためにも複雑な内部構造を有する弁を使用することは好ましくない。原料供給側がオスで原料受け入れ側がメスとして使用する。

【0031】継ぎ手の材質は使用する試薬の種類を考慮して決めればよいが四フッ素化エチレン・プロピレンゴムを始めとする各種のフッ素ゴムが耐薬品性が高く好ましい。またこのような材質を選ぶことにより両者を軽く押しつけることで密着させることができる。

【0032】本発明は、試料合成装置であり、各種試薬を使用することからくるクロスコンタミネーションを防ぐ手段につき説明する。

【0033】試薬供給装置から接続継ぎ手（オスジョイント）までと接続継ぎ手（メスジョイント）から反応容器に至る部分までを分けて説明する。

【0034】前者の試薬容器側からオスジョイントまでの区間で汚染の可能性のある部分はオスジョイント部分である。試薬供給側につながる移動体セルの終点端に適当な洗浄溶媒を入れた容器C a C nを設け、移液終了後のオスジョイントに接続する移動体を洗浄溶媒を入れた容器まで移動させ、オスジョイント部を溶媒中に付け、洗浄することで清浄にすることができる。

【0035】メスジョイントから反応装置までは、各種の原料試薬が通過するため反応装置を含めたその経路全体を洗浄する必要がある。反応終了後生成物を排出した後、試薬供給装置側に設けた洗浄溶剤と該反応装置間を接続し洗浄溶剤を流すことで清浄にすることが可能である。必要に応じて試薬供給装置側の空気あるいは窒素配管と接続して乾燥させることも可能である。可燃性の試薬を多数扱うことから窒素配管と接続する方が好ましい。

【0036】以下本発明の試薬製造装置の使用方法につき説明する。

【0037】図1に示すように試薬供給装置群側には試薬a iをそれぞれ貯蔵した試薬容器V a . . . V i、洗浄用溶媒供給容器V j . . . V m、乾燥用窒素配管V nが配列し、反応装置群側には反応装置R a R mが配列されている。試薬供給装置群と反応装置群とは前述した構成を有する第1の接続装置100があり両者間を接続する。

【0038】処理装置群は分離分析装置としてガスクロマトグラフィーと液体クロマトグラフィーが、精製分離装置として蒸留装置と晶析装置が配置されている。反応装置群と処理装置群との間は前述の構成を有する第2の

接続装置100で接続されていることは同じである。本接続装置には洗浄溶媒排出用配管が設けられている。図1では洗浄溶媒排出用配管のみが示されているが任意の配管を選んで乾燥用窒素排出配管とすることも可能である。

【0039】図2に示すように、試薬容器V iと反応容器R jはY方向に移動する移動体T iに設けたオスジョイントJ iと、X方向に移動する移動体T jに設けたメスジョイントJ jとによって相互に接続可能となっているのは前述したとおりである。試薬容器側の移動体セル2の他端にはオスジョイント洗浄用の溶媒容器C iが設けられている。

【0040】例えば、反応容器R bで予定される反応では試薬a, b, cが使用され、その順に反応容器に移され攪拌されながら所定温度に所定時間保たれ反応が完了する場合、まず試薬容器V aに繋がる移動体T aと反応容器R bに繋がる移動体T bを相互に接続可能な位置a bに移動し、ジョイントJ aが移動体T aに設けられたジョイント接続装置によってジョイントJ bに押し込まれて接続が完了する。各試薬容器に設けた加圧装置によって試薬を試薬容器V aから押し出し所定量が反応容器R bに送られた時点で加圧を中止する。所定量が反応容器R bに送られたかどうかは反応容器R bの重量変化で判断可能である。同様の操作を試薬bおよびcに適用して反応原料の全てが反応器R bに移される。反応装置R bの試薬供給遮断弁を閉鎖し、攪拌して均一になった後所定時間、所定の温度に加熱あるいは冷却して反応を終結させる。

【0041】反応生成物は、必要に応じて反応途中に反応器に設けられた窒素加圧装置あるいは減圧装置によってその一部が抜き出され前述した第2の接続装置により処理装置の一つである分析装置、例えばガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、マスキロマトグラフィー等の分析装置に送られ反応状況が調べられる。

【0042】反応終了後は第2の接続装置を介して処理装置である蒸留装置、晶析装置に送られ生成物が分離され分析、同定されあるいは分析装置に移送され所定の操作がなされる。なお、接続装置間を接続するチューブを配することで処理装置で洗浄を必要とする装置を洗浄可能とすることも可能である。

【0043】

【発明の効果】本願発明の試薬合成装置は、試薬容器と反応装置間を任意の組み合わせで切り替えて接続可能としているため以下の効果を奏する。

(1) 従来の弁の切り替え操作による、チューブと継ぎ手の錯綜した状態が解消される。

(2) チューブの数に制限されない。

(3) 組み合わせが容易であり、拡張性が高い。

(4) 制御システムを組む場合、切り替えのための制御ソフトが容易に組める。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の試料合成装置の概念図である。

【図2】本発明に用いる接続装置の概念図である。

【図3】本発明の接続装置を構成する移動体セルの概念図である。

【図4】従来の試料合成装置の概念図である。

【符号の説明】

Va～Vm 試薬容器

Ra～Rm 反応容器

Ca～Cn ジョイント洗浄用溶媒容器

2 移動体セル

3 移動体

4 チューブ

5 駆動部

6 ネジ軸

7 チューブ端固定部

8 バルブ

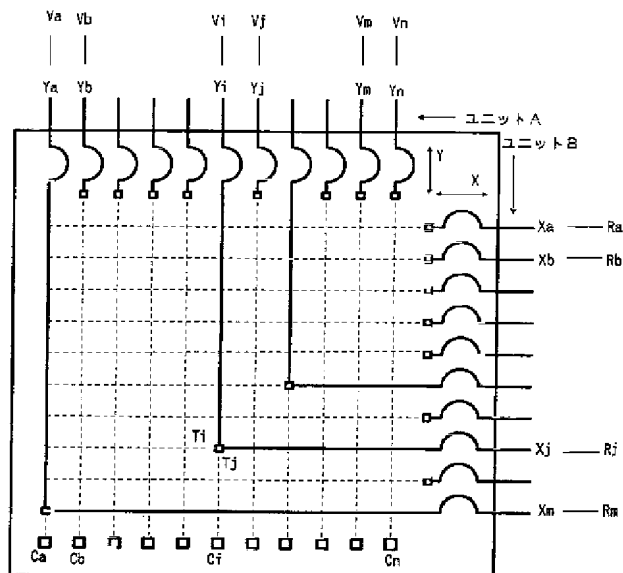
10 試料供給装置群

20 反応装置群

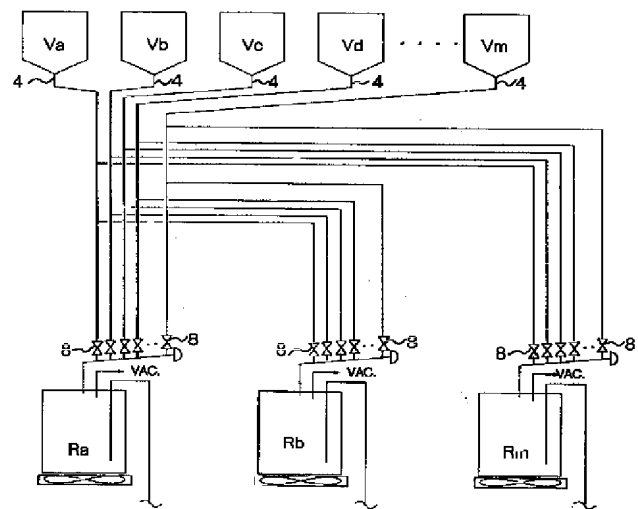
30 処理装置群

100 接続装置

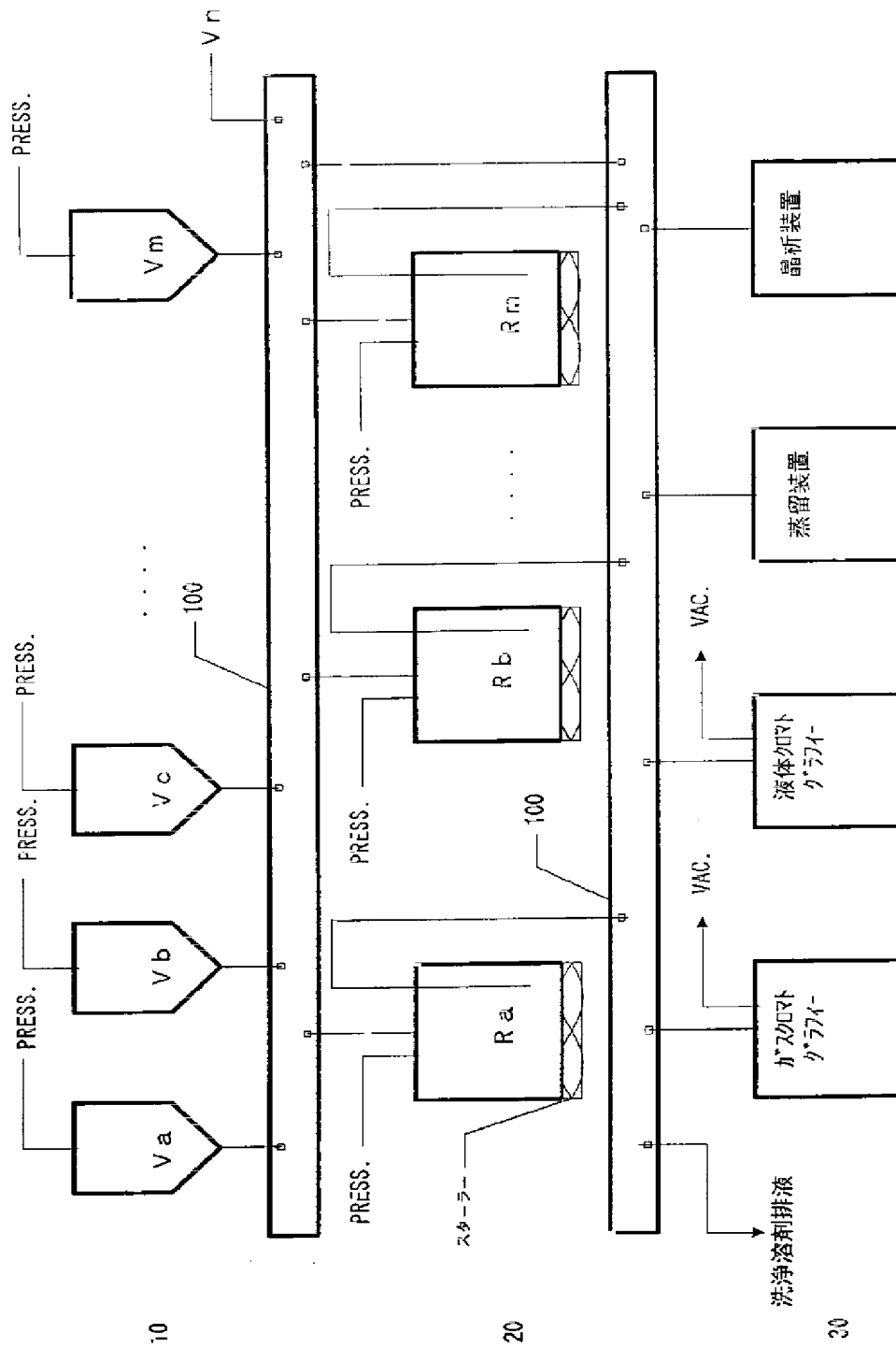
【図2】



【図4】



【図1】



【図3】

